

REC'D 08 NOV 1999

WIPO PCT

EP 99/7091



## Bescheinigung

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat eine  
Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Aminoalkyl-3,4-dihydrochinolin-Derivate und ihre Verwendung in  
Arzneimitteln"

am 24. September 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-  
lichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole  
C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 6. Oktober 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

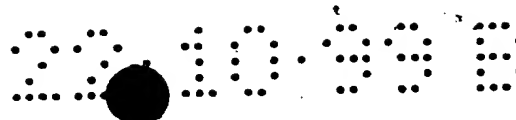
Der Präsident

Im Auftrag

Joost

Zeichen: 198 45 830.4

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



## Aminoalkyl-3,4-dihydrochinolin-Derivate und ihre Verwendung in Arzneimitteln

Die Erfindung betrifft 3,4-Dihydrochinolin-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

In menschlichen Zellen existieren 3 spezifische Formen von Stickstoffmonoxid-Synthasen, die Arginin in Stickstoffmonoxid (NO) und Citrullin überführen. So wurden zwei konstitutive NO-Synthasen (NOS) identifiziert, die als  $\text{Ca}^{++}$ /Calmodulin abhängige Enzyme im Gehirn (ncNOS oder NOS 1) bzw. im Endothel (ecNOS oder NOS 3) vorhanden sind. Die dritte Isoform ist die induzierbare NOS (iNOS oder NOS 2), die ein  $\text{Ca}^{++}$  unabhängiges Enzym ist und nach Aktivierung unterschiedlicher Zellen durch Endotoxin oder andere Stoffe induziert wird.

15

NOS-Inhibitoren und insbesondere spezifische Inhibitoren der NOS 1, NOS 2 oder NOS 3 sind daher zur Therapie unterschiedlicher Erkrankungen geeignet, die durch pathologische Konzentrationen von NO in Zellen hervorgerufen oder verschlimmert werden (Clin. Neuropharmac. 18, 1995 Seite 482).

20

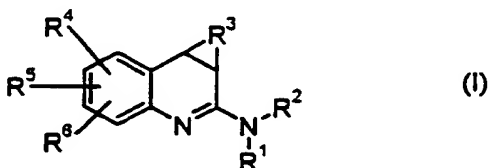
Als NOS-Inhibitoren werden unterschiedliche Verbindungen beschrieben wie beispielsweise cyclische Amidinderivate (WO 96/14844) oder Guanidinderivate (WO95/05363).

25

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäß substituierten Heterocyclen besonders vorteilhaft als Arzneimittel eingesetzt werden können.

Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I, deren tautomere und isomere Formen und Salze

30



worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  bedeuten unabhängig voneinander:

35 a) Wasserstoff,

- b) C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
c) OR<sup>7</sup>,  
d) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
e) CN,  
5 f) Acyl,  
g) CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
h) CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
i) CSNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,
- 

10

R<sup>3</sup> bedeutet:

- einen gesättigten oder ungesättigten C<sub>1-5</sub>-Alkylrest, der 1- bis 4-fach mit OR<sup>7</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert sein kann und bei dem 1 oder 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S(O)<sub>n</sub>, NR<sup>8</sup>, =N- oder Carbonyl ersetzt sein können  
15 und der mit einer Methano-, Ethano- oder Propano-Gruppe überbrückt sein kann,

R<sup>4</sup> bedeutet:

C<sub>1-4</sub>-Alkyl, substituiert mit NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> oder

- 20 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden gemeinsam mit 2 benachbarten Kohlenstoffatomen einen fünf- oder sechsgliedrigen Carbocyclus, der mit NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert sein kann,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff,  
25 b) Halogen,  
c) OR<sup>7</sup>,  
d) C<sub>1-4</sub>-Alkyl  
e) CF<sub>3</sub>,  
f) OCF<sub>3</sub>,

30

R<sup>7</sup>, R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff,  
b) C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
35 c) C<sub>6-10</sub>-Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist,

R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff,

- b) C<sub>1-6</sub>-Alkyl,
- c) C<sub>6-10</sub>-Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist,
- d) COR<sup>10</sup>,
- e) CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>,
- 5 f) CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>,
- g) CSNR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>,

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>20</sup> bedeuten unabhängig voneinander:

- b) C<sub>1-6</sub>-Alkyl,
- 10 c) C<sub>6-10</sub>-Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist,

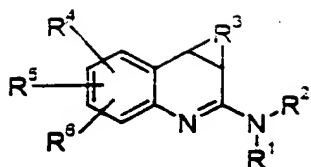
R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff
- b) CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>
- 15 c) C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gegebenfalls substituiert mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Nitro, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Carboxyl, Cyano, Carboxamido, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl
- C<sub>6-10</sub>-Aryl, 5- oder 6-gliedrigen Heteroaryl mit 1 – 4 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen, wobei der Aryl- und der Heteroarylrest mit Halogen,
- 20 Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder Carboxyl substituiert sein können,

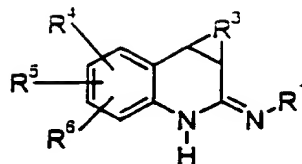
oder

- R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 – 7-gliedrigen
- 25 gesättigten Heterocyclus, der ein weiteres Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom enthalten und mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Benzoyl substituiert sein kann oder einen ungesättigten 5-gliedrigen Heterocyclus, der 1 – 3 N-Atome enthalten und substituiert sein kann mit Phenyl, C<sub>1-4</sub> Halogen oder CH<sub>2</sub>-OH,
- 30 und
- n bedeutet 0, 1 oder 2.

- Die Verbindungen der Formel können als Tautomere, Stereoisomere oder geometrische Isomere vorliegen. Die Erfindung umfaßt auch alle möglichen
- 35 Isomere wie E- und Z-Isomere, S- und R-Enantiomere, cis- und trans-Diastereomere, Racemate und Gemische derselben einschließlich der tautomeren Verbindungen der Formel Ia und Ib (für R<sup>2</sup> = Wasserstoff).



(Ia)



(Ib)

Die physiologisch verträglichen Salze können mit anorganischen und organischen Säuren gebildet werden wie beispielsweise Oxalsäure,

- 5    Milchsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure u.a.

- 10    Zur Salzbildung von Säuregruppen sind auch die anorganischen oder organischen Basen geeignet, die zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind wie beispielsweise Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw.

- 15    Alkyl bedeutet jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, sek-Pentyl, tert-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, sek-Hexyl, Heptyl, Octyl.

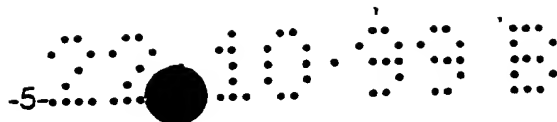
- 20    Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen.

- Als Bicyclus kommt beispielsweise Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[2.2.2]octan, Bicyclo[3.2.1]octan in Betracht.

- 25    Halogen bedeutet jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

- Unter Aryl ist jeweils Naphthyl oder Phenyl zu verstehen, das ein- oder mehrfach gleich oder verschieden in beliebiger Position substituiert sein kann.

- 30    Der Hetarylrest kann jeweils einen ankondensierten Benzolring enthalten und ein- bis dreifach gleich oder verschieden substituiert sein. Beispielsweise sind die folgenden 5- und 6-Ringheteroaromaten geeignet:



Imidazol, Indol, Isooxazol, Isothiazol, Furan, Oxadiazol, Oxazol, Pyrazin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyridin, Pyrazol, Pyrrol, Tetrazol, Thiazol, Triazol, Thiophen, Thiadiazol, Benzimidazol, Benzofuran, Benzoxazol, Isochinolin, Chinolin.

5

Als gesättigte Heterocyclus NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> seien beispielsweise Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin, Thiomorpholin, Hexahydroazepin und Piperazin genannt.

~~Der Heterocyclus kann 1 - 3-fach substituiert sein mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder einem gegebenenfalls mit Halogen substituierten Phenyl-, Benzyl- oder Benzoylrest.~~

10

Beispielsweise seien genannt: N-Methyl-piperazin, 2,6-Dimethylmorpholin, Phenylpiperazin oder 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin.

15

Bilden NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen ungesättigten Heterocyclus, so seien beispielsweise Imidazol, Pyrrol, Pyrazol, Triazol, Benzimidazol und Indazol genannt, die ein- bis zweifach mit Phenyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Halogen insbesondere Chlor oder CH<sub>2</sub>-OH substituiert sein können.

Bedeutet R<sup>14</sup> oder R<sup>15</sup> Indanyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, so kann dieser Rest jeweils in 1- oder 2-Position verknüpft sein.

20

Bilden R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit 2 benachbarten Kohlenstoffatomen einen Carbocyclus, so kann dieser in beliebiger Position stehen und in beliebiger Position ein- oder mehrfach mit NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert sein.

25

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die durch die Wirkung von Stickstoffmonoxid in pathologischen Konzentrationen hervorgerufen werden. Dazu zählen neurodegenerative Erkrankungen, inflammatorische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

30

Beispielsweise seien genannt:

Cerebrale Ischaemie, Hypoxie und andere neurodegenerative Erkrankungen, die mit Entzündungen in Verbindung gebracht werden wie Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose und vergleichbare sklerotische Erkrankungen,

35

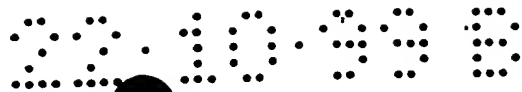
Morbus Parkinson, Huntington's Disease, Korsakoff's Disease, Epilepsie, Erbrechen, Stress, Schlafstörungen, Schizophrenie, Depression, Migräne, Hypoglykämie, Demenz wie z.B. Alzheimersche Krankheit, HIV-Demenz und präsenile Demenz.

Ferner eignen sie sich zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems und zur Behandlung autoimmuner und/oder inflammatorischer Erkrankungen wie Hypotension, ARDS (adult respiratory distress syndrome), Sepsis oder Septischer Schock, Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, von insulinabhängiger Diabetes Mellitus (IDDM), entzündlicher Erkrankung des Beckens /Darms (bowel disease), von Meningitis, Glomerulonephritis, akute und chronische Lebererkrankungen, Erkrankungen durch Abstoßung (beispielsweise allogene Herz-, Nieren- oder Lebertransplantationen) oder entzündlichen Hautkrankheiten wie Psoriasis und andere. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr gut zur Inhibition der neuronalen NOS.

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthält. Die Applikation kann oral oder sublingual als Feststoff in Form von Kapseln oder Tabletten oder als Flüssigkeit in Form von Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen oder Emulsionen oder rektal in Form von Suppositorien oder in Form von gegebenenfalls auch subcutan intramuskulär oder intravenös anwendbaren Injektionslösungen oder topisch oder intrathekal erfolgen. Als Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind die dem Fachmann bekannten inerten organischen und anorganischen Trägermaterialien geeignet wie z.B. Wasser, Gelantine, Gummi arabicum, Milchezucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. Gegebenenfalls können darüber hinaus Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Emulgatoren oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten sein.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

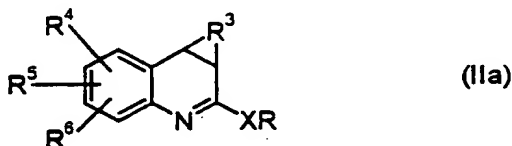


Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

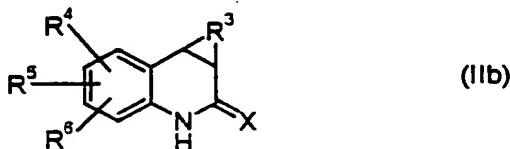
Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 1-2000 mg, vorzugsweise 20-500 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die NOS-inhibitorische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) und deren physiologisch verträglicher Salze kann nach den Methoden von Bredt und Snyder in Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1989) 86, 9030-9033 bestimmt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt dadurch, daß man eine Verbindung der Formel (II) oder deren Salz

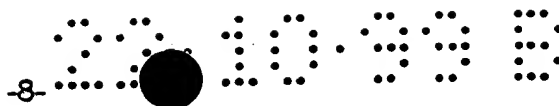


oder



worin R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup> die obige Bedeutung haben, R Methyl oder Ethyl bedeutet und X = O oder S ist, mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen, Hydroxylamin und seinen Derivaten oder Hydrazin und seinen Derivaten umsetzt und gewünschtenfalls anschließend die Isomeren trennt oder die Salze bildet.





Die Umsetzung mit Ammoniak gelingt unter Druck in Autoklaven bei Ammoniaküberschuß bei tiefen Temperaturen (- 78 °C) oder durch Rühren in mit Ammoniak gesättigten Methanol. Bevorzugt werden Thiolactame umgesetzt. Wird mit Aminen umgesetzt, so stellt man aus dem Lactam oder

5 Thiolactam zunächst den Iminoether oder Iminothioether als Zwischenverbindung dar (z.B. mit Methyljodid oder Dimethylsulfat) und setzt diesen mit oder ohne Isolierung mit den entsprechenden Aminen oder deren Salzen um.

---

- 10 An den Vorstufen werden gewünschtenfalls Sulfide oxidiert, Ester verseift, Säuren verestert, Hydroxylgruppen verethert oder acyliert, Amine acyliert, alkyliert, diazotiert, halogeniert, NO<sub>2</sub> eingeführt oder reduziert, mit Isocyanaten oder Isothiocyanaten umgesetzt, die Isomeren getrennt oder die Salze gebildet.
- 15 Zusätzlich kann durch elektrophile aromatische Substitution eine Nitrogruppe oder Halogen, insbesondere Chlor und Brom, eingeführt werden. Dabei entstehende Gemische können in üblicher Weise, auch mittels HPLC, getrennt werden. Wenn ein Nitril vorliegt, kann dieses nach bekannten Verfahren verseift werden oder in das entsprechende Amin, Tetrazol oder Amidoxim übergeführt
- 20 werden.

- Die Reduktion der Nitrogruppe oder ggf. der Cyanogruppe zur Aminogruppe erfolgt katalytisch in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur unter Wasserstoffdruck. Als Katalysatoren sind Metalle wie Raney-
- 25 Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin gegebenenfalls in Gegenwart von Bariumsulfat oder auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff kann auch Ammoniumformiat oder Ameisensäure in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn(II)chlorid oder Titan(III)chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride, eventuell in Gegenwart
- 30 von Schwermetallsalzen. Für Nitrogruppen bewährt hat sich die Reduktion mit Zink in Wasser-Ethanol-THF/ Ammoniumchlorid oder Eisen in Essigsäure.

- Wird eine einfache oder mehrfache Alkylierung einer Aminogruppe oder einer
- 35 CH-aciden Kohlenstoffposition gewünscht, so kann nach üblichen Methoden beispielsweise mit Alkylhalogeniden alkyliert werden. Gegebenenfalls ist Schutz der Lactamgruppe als Anion durch ein 2. Equivalent Base oder durch eine passende Schutzgruppe erforderlich.

Die Acylierung der Aminogruppe erfolgt in üblicher Weise beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base.

- 5 Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über die Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildete Diazoniumsalze mit Cu(I)chlorid oder Cu(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure umsetzt oder mit Kaliumjodid umsetzt.

10

Die Einführung einer NO<sub>2</sub>-Gruppe gelingt durch eine Reihe von bekannten Nitrierungsmethoden. Beispielsweise kann mit Nitraten oder mit Nitroniumtetrafluoroborat in inerten Lösungsmitteln wie halogenierten Kohlenwasserstoffen oder in Sulfolan oder Eisessig nitriert werden. Möglich ist auch die Einführung z.B. durch Nitriersäure in Wasser, Essigsäure oder konz. Schwefelsäure als Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen - 10 °C und 30 °C.

15

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden. Die Enantiomeren können auch durch Chromatographie an chiralen Phasen sowie durch stereoselektive Synthese erhalten werden.

20

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel (I) mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

25

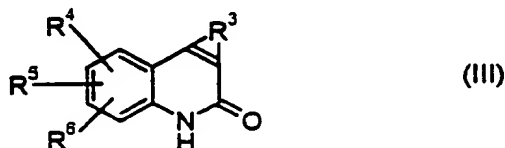
- 30 Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt und käuflich oder analog zu bekannten Verbindungen oder nach hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

35

Thiolactame der Formel (IIb, X = S) erhält man beispielsweise aus Lactamen mit Phosphorpentasulfid (P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>) oder 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiaphosphetan-2,4-disulfid (Lawessons Reagenz) in geeigneten Lösungsmitteln. Verbindungen der Formel (IIa) können beispielsweise durch

Umsetzung mit Meerwein-Reagenz (Trimethyloxoniumtetrafluoroborat) erhalten werden.

- 5 Die Herstellung der Verbindungen der Formel (IIb,  $X = O$ ) erfolgt nach der dem Fachmann bekannten Weise. Sie kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß man eine Verbindung der Formel (III)



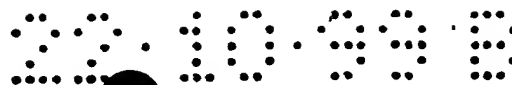
- 10 mit einem Alkali- oder Erdalkalimetall oder einem Amalgam derselben in Alkohol zu Lactam (II) reduziert (vgl. B.K. Blount, W.H. Perkin, S.G.P. Plant, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1975; R. Brettle, S.M. Shibib, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1981**, 2912).

- 15 Die Herstellung der Chinolone vom Typ (III) erfolgt in der dem Fachmann bekannten Weise, z. B. nach B.K. Blount, W.H. Perkin, S.G.P. Plant, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1975; W. Ried, W. Käppeler, *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 688, 177; L.A. White, R.C. Storr, *Tetrahedron* **1996**, 52, 3117.

- 20 Die Einführung der Substituenten  $R^4$ - $R^6$  kann auch auf der Stufe der Verbindung (III) erfolgen und findet wie oben beschrieben statt.

- 25 Beispielsweise kann die Herstellung der Verbindungen der Formel II mit  $R^4$  in der Bedeutung eines mit  $NR^{14}R^{15}$  substituierten Alkylrestes durch reduktive Aminierung des entsprechenden Aldehydes bzw. wenn  $R^4$  und  $R^5$  einen 5- oder 6-gliedrigen Carbocyclus bilden, der mit  $NR^{14}R^{15}$  substituiert ist, durch reduktive Aminierung des entsprechenden Ketons erfolgen. Wird die Einführung eines Heteroarylrestes  $NR^{14}R^{15}$  gewünscht, so kann das entsprechende
- 30 Halogenderivat nucleophil substituiert werden. Ist eine primäre oder sekundäre Aminogruppe vorhanden, so kann es vorteilhaft sein, diese intermediär zu schützen, beispielsweise durch Einführung einer *tert*-Butoxycarbonylgruppe, die nach der Amidin-Bildung in üblicher Weise abgespalten wird.

- 35 Neue Verbindungen wurden durch eine oder mehrere der folgenden Methoden charakterisiert: Schmelzpunkt, Massenspektroskopie, Infrarotspektroskopie,



Nuklear-magnetische Resonanzspektroskopie (NMR). NMR Spektren wurden mit einem Bruker 300 MHz Gerät gemessen, die (deuterierten) Lösemittel werden jeweils angegeben und wie folgt abgekürzt:  $\text{CDCl}_3$  (Chloroform),  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $[\text{D}_4]$ -Methanol), DMSO ( $[\text{D}_6]$ -Dimethylsulfoxid). Verschiebungen sind in delta und ppm angegeben. Es bedeuten: m (Multiplett, mehrere Signale), s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeldublett usw.), t (Triplett), q (Quartett), H (Wasserstoffprotonen). Ferner bedeuten: THF (Tetrahydrofuran), DMF (N,N-Dimethylformamid), MeOH (Methanol), mL (Milliliter). Alle Lösemittel sind p.A. Qualität, wenn nicht anders vermerkt. Alle Reaktionen werden unter Schutzgas ausgeführt, es sei denn es handelt sich um wäßrige Lösungen. Schmelzpunkte werden in Grad Celsius angegeben und sind nicht korrigiert.

Nachfolgend wird die Darstellung einiger Vorstufen, Zwischenprodukte und Produkte exemplarisch beschrieben.

#### Ausgangsverbindungen

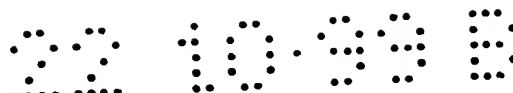
##### 7-Brom-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Zu einer Lösung von 20.0 g (101 mmol) 3-Bromphenylisocyanat in 100 mL Chloroform werden vorsichtig 15.2 mL (101 mmol) 1-Morpholino-1-cyclopenten getropft. Der Ansatz wird 15 min unter Rückfluß erhitzt und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan – Essigester lieferte 25.0 g (88.6 mmol) Cyclopentan-2-on-1-carbonsäure-(3-bromphenyl)amid. Diese werden mit 83 mL konz. Schwefelsäure versetzt und 30 min bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der Ansatz auf 600 g Eis gegossen, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert: 17.0 g Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO): 2.11 (pent., 2H), 2.74 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 11.68 (s, 1H).

##### 7-(2-Furanyl)-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Suspension von 1.32 g (5.0 mmol) 7-Brom-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 200 mL Toluol wird mit 1.7 ml (5.5 mmol) 2-(Tributylstannyl)furan und 0.29 g (0.25 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium versetzt. Das Reaktionsgemisch wird entgast, mit Stickstoff belüftet, 15 h bei Raumtemp. gerührt und 4.5 h auf 110 °C erhitzt. Der Ansatz wird mit Kieselgel versetzt und i. Vak. eingeeengt.



Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 1.33 g Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$ ): 2.00 (pent., 2H), 2.70 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 6.30 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.22 – 7.31 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 11.09 (br.s, 1H).

5

7-(2-Furanyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 1.32 g (5.3 mmol) 7-(2-Furanyl)-1,2,3,5-

tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 300 mL Methanol wird mit 2.58 g (10.6 mmol) Magnesium und 0.06 mL Essigsäure versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp.

10 werden weitere 1.29 g (5.3 mmol) Magnesium dazugegeben. Der Ansatz wird 15 h bei Raumtemp. gerührt, mit 10 proz. Salzsäure (500 mL) behandelt und mit Essigester (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 0.49 g Produkt.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.60 – 1.80 (m, 3H), 2.05 – 2.20 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.98 (td, 1H), 3.26 (q, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.04 (br.s, 1H).

1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on-7-carbonsäure

20 Eine Suspension von 0.37 g (1.5 mmol) 7-(2-Furanyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on werden in 50 mL Acetonitril-Tetrachlorkohlenstoff-Wasser (2:1:2) suspendiert wird mit 4.81 g (22.5 mmol) Natriumperodat und 40 mg (0.3 mmol) Ruthenium(IV)oxid versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Wasser (100 mL) verdünnt und mit

25 Essigester (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in 100 mL 0.5 M Kaliumhydroxidlösung gelöst. Die Lösung wird mit Methyl-*tert*-butylether (2 x 100 mL) gewaschen, mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Essigester (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i.

30 Vak. eingengt: 213 mg Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$ ): 1.38 – 1.58 (m, 3H), 1.80 – 1.95 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.71 (td, 1H), 3.08 (q, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 9.35 (s, 1H).

35 7-Hydroxymethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 150 mg (0.65 mmol) 1,2,3,3a,5,9b-

Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on-7-carbonsäure in 20 mL THF wird mit 0.10 mL (0.70 mmol) Triethylamin und 0.07 mL (0.70 mmol)

Chlorameisensäure-ethylester bei Raumtemp. versetzt. Nach 10 min werden 76 mg (2.0 mmol) Natriumborhydrid hinzugefügt und innerhalb von 20 min 10 mL Methanol dazugetropft. Der Ansatz wird 15 h bei raumtemp. gerührt, mit Essigester (100 mL) verdünnt, mit 20 proz. Citronensäure (50 mL), und ges. NaCl (50 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 65 mg Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.54 – 1.79 (m, 3H), 2.02 – 2.18 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.93 (td, 1H), 3.24 (q, 1H), 4.67 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 8.26 (s, 1H).

1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on-7-carbaldehyd

Eine Lösung von 187 mg (0.86 mmol) 7-Hydroxymethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 20 mL Chloroform-Dichlormethan-Acetonitril (2:1:1) wird mit 151 mg (1.29 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid und 1.5 g Molekularsieb 4 Å versetzt. Nach Zugabe von 15 mg (0.043 mmol) Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) wird der Ansatz 2.5 h bei Raumtemp. gerührt, bevor weitere 10 mg (0.028 mmol) TPAP hinzugefügt werden. Nach 1.5 h wird Kieselgel zum Reaktionsgemisch gegeben und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Säulenchromatographie mit Hexan-Essigester liefert 156 mg Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.60 – 1.83 (m, 3H), 2.08 – 2.23 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 3.01 (td, 1H), 3.34 (q, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 8.63 (br.s, 1H), 9.96 (s, 1H).

7-(3-Chlorbenzylamino)methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 150 mg (0.70 mmol) 1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on-7-carbaldehyd in 15 mL 1,2-Dichlorethan wird mit 0.10 mL (0.84 mmol) und 267 mg (1.26 mmol) Natrium(triacetoxy)borhydrid versetzt. Nach Zugabe von 0.04 mL Essigsäure wird der Ansatz 15 h bei Raumtemp. gerührt, mit Essigester (100 mL) verdünnt, Wasser (20 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan-Ethanol liefert 214 mg Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.58 – 1.78 (m, 3H), 2.03 – 2.19 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.95 (td, 1H), 3.26 (q, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.22 – 7.32 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 8.41 (br.s, 1H).

7-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[*c*]chinolin-4-on

Eine Lösung von 207 mg (0.61 mmol) 7-(3-Chlorbenzylamino)methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[*c*]chinolin-4-on in 20 mL THF wird mit 201 mg (0.92 mmol) Di-*tert*-butylkohlsäureanhydrid und 4 mg (0.03 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt, bevor weitere 201 mg (0.92 mmol) Di-*tert*-butylkohlsäureanhydrid dazugegeben werden.

Nach 15 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Essigester (100 mL) verdünnt, mit 20 proz. Citronensäure (50 mL) und ges. NaCl (20 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 76 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.52 (s, 9H), 1.40 – 1.80 (m, 3H), 2.00 – 2.20 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.95 (td, 1H), 3.26 (q, 1H), 4.32 (br., 2H), 4.40 (br., 2H), 6.55 (br., 1H), 6.85 (br., 1H), 7.08 (br., 1H), 7.13 (d, 1H), 7.21–7.32 (m, 3H), 7.56 – 7.70 (br., 1H).

MS (FAB) *m/e* = 441 (M<sup>+</sup>)

Darüberhinaus werden 104 mg 5-*tert*-Butoxycarbonyl-7-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-chlor benzylamino)methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[*c*]chinolin-4-on isoliert.

7-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[*c*]chinolin-4-thion

Eine Lösung von 75 mg (0.17 mmol) 7-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[*c*]chinolin-4-on in 5 mL 1,2-Dimethoxyethan wird mit 138 mg (0.34 mmol) Lawessons Reagenz versetzt. Nach 1.5 h bei Raumtemp. wird der Ansatz 0.75 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 65 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.53 (s, 9H), 1.48 – 1.78 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.10 – 2.39 (m, 2H), 3.23 – 3.36 (m, 2H), 4.33 (br., 2H), 4.49 (br., 2H), 6.58 und 6.68 (br., 1H), 6.95 (br.d, 1H), 7.08 (br., 1H), 7.17 (br.s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.24 – 7.31 (m, 2H), 9.40 (s, 1H).

MS (FAB) *m/e* = 457 (M<sup>+</sup>)

7-Vinyl-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[*c*]chinolin-4-on

Eine Lösung von 2.0 g (7.6 mmol) 7-Brom-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on, 2.6 mL (9.9 mmol) Vinyltributylzinn und 0.44 g (0.38 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium wird entgast und mit Stickstoff belüftet. Nach sechsstündigem Erwärmen auf 110 °C wird der Ansatz eingeeengt und der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 1.41 g Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.26 (pent., 2H), 3.05 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 5.41 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 11.22 (br.s, 1H).

#### 7- Oxiranyl-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 1.41 g (6.7 mmol) 7-Vinyl-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 200 mL Chloroform wird bei Raumtemp. mit *m*CPBA versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit ges. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (2 x 100 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 0.59 g Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.25 (pent., 2H), 2.85 (dd, 1H), 3.03 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.20 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 11.44 (br.s, 1H).

#### 7-Hydroxyethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 0.59 g (2.6 mmol) 7- Oxiranyl-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 100 mL Methanol wird mit 1.26 g (52.0 mmol) Magnesium und 0.06 mL Essigsäure versetzt. Der Ansatz wird 4 h bei Raumtemp. gerührt und mit weiteren 0.63 g (26.0 mmol) Magnesium versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp. wird das Reaktionsgemisch mit 200 mL 10 proz. Salzsäure angesäuert und mit Essigester (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 0.39 g Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.57 – 1.78 (m, 3H), 2.01 – 2.18 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.82 (t, 2H), 2.93 (td, 1H), 3.23 (q, 1H), 3.86 (t, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 8.31 (br.s, 1H).

#### 7-(3-Chlorbenzylamino)ethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 0.19 g (0.82 mmol) 7-Hydroxyethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 20 mL Dichlormethan wird bei 0 °C mit



0.38 g (0.90 mmol) 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7277) versetzt. Der Ansatz wird 10 min bei 0 °C und 40 min bei Raumtemp. gerührt, mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in 1,2-Dichlorethan (20 mL) gelöst und mit 0.11 mL (0.90 mmol) 3-Chlorbenzylamin, 0.30 g (1.40 mmol) Natrium(triacetoxy)borhydrid und 0.05 mL (0.85 mmol) Essigsäure versetzt.

Nach 20 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Essigester (150 mL) verdünnt, mit Wasser (2 x 50 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan-Ethanol liefert 69 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.54 – 1.77 (m, 3H), 2.01 – 2.17 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.82 (t, 2H), 2.90 (td, 1H), 2.94 (t, 2H), 3.20 (q, 1H), 3.87 (s, 2H), 5.13 (br.), 6.65 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 8.80 (br.s, 1H).

7-(N-tert-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Eine Lösung von 69 mg (0.19 mmol) 7-(3-Chlorbenzylamino)ethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 10 mL Dichlormethan wird mit 46 mg (0.21 mmol) Di-tert-butylkohlensäureanhydrid und 2 mg (0.02 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Methyl-tert-butylether (100 mL) verdünnt, mit 10 proz. Citronensäure und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in 1,2-Dimethoxyethan (10 mL) gelöst und mit 202 mg (0.5 mmol) Lawessons Reagenz behandelt. Nach 6 h bei Raumtemp. wird der Ansatz eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Hexan-Essigester gereinigt: 48 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (s, 9H), 1.54 – 1.75 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.07 – 2.36 (m, 3H), 2.55 (br., 2H), 3.21 – 3.48 (m, 4H), 4.35 (br., 2H), 6.52 (br., 1H), 6.88 (br., 1H), 7.09 (br., 1H), 7.15 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 9.32 (s, 1H).

Beispiel 1

4-Amino-7-(N-tert-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

60 mg (0.13 mmol) 7-(N-tert-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion werden in 10 mL 7 M ammoniakalischem Methanol suspendiert. Nach 15 h bei Raumtemp. wird die

Reaktionslösung eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan-Ethanol gereinigt: 47 mg Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 (s, 9H), 1.63 – 2.00 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.77 (q, 1H), 3.29 (q, 1H), 4.29 (br., 2H), 4.38 (br., 2H), 4.73 (br. 2H), 6.85 (br., 2H), 7.09 (d, 1H), 7.01 - 7.30 (m, 4H).

MS (FAB)  $m/e = 440$  ( $\text{M}^+$ )

## Beispiel 2

### 10 4-Amino-7-(3-chlorbenzylamino)methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin Dihydrochlorid

44 mg (0.10 mmol) 4-Amino-7-(*N-tert*-butoxycarbonyl-3-

chlorbenzylamino)methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin wird in 3 mL 4 M salzsaurem Dioxan 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 1

15 mL Toluol wird die Lösung auf 1 mL eingengt und dekantiert. Der Rückstand wird in 3 mL Methanol gelöst und die Lösung eingengt. Der Rückstand wird mit 1 mL Chloroform behandelt und das Lösungsmittel abdestilliert: 40 mg.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.53 – 1.79 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.17 – 2.33 (m, 2H), 3.19 (q, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (s, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/e = 340$  ( $[\text{M} - 2 \text{HCl}]^+$ )

## Beispiel 3

### 25 4-Amino-7-(*N-tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

45 mg (0.096 mmol) 7-(*N-tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-

1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion werden in 20 mL 6 M ammoniakalischem Methanol gelöst. Nach 15 h bei Raumtemp. wird der Ansatz

30 eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Dichlormethan-Ethanol-33 proz.  $\text{NH}_4\text{OH}$  gereinigt: 25 mg Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.38 – 1.55 (br., 9H), 1.60 – 1.95 (m, 4H), 2.07 – 2.22 (m, 2H), 2.66 – 2.82 (m, 3H), 3.22 – 3.48 (m, 3H), 4.03 (br., 2H), 4.25 – 4.40 (br., 2H), 6.70 – 6.85 (br., 2H), 7.04 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 3H).

35 MS (FAB)  $m/e = 454$  ( $\text{M}^+$ )

## Beispiel 4

4-Amino-7-(3-chlorbenzylamino)ethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin Dihydrochlorid

19 mg (0.042 mmol) 4-Amino-7-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin werden in  
5 3 mL 4 M salzsaurem Dioxan gelöst. Nach 15 h bei Raumtemp. wird die Reaktionslösung auf 1 mL eingengt und das Lösungsmittel dekantiert. Der Rückstand wird in Chloroform suspendiert und eingengt: 17 mg glasartiger Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.60 – 1.88 (m, 3H), 2.10 – 2.42 (m, 3H), 3.06 (t, 2H), 3.24  
10 (q, 1H), 3.31 (t, 2H), 3.53 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.48 (s, 3H), 7.61 (s, 1H).  
MS (EI) m/e = 353 ([M – 2 HCl]<sup>+</sup>)

Analog werden hergestellt:

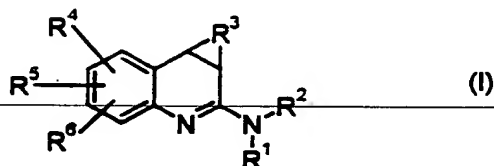
15 4-Amino-7-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin  
4-Amino-7-(3-chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin

## Patentansprüche

1.)

Verbindungen der Formel I, deren tautomere und isomere Formen und Salze

5



worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bedeuten unabhängig voneinander:

- 10 a) Wasserstoff,  
 b) C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
 c) OR<sup>7</sup>,  
 d) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
 e) CN,  
 15 f) Acyl,  
 g) CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
 h) CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
 i) CSNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

20

R<sup>3</sup> bedeutet:

- einen gesättigten oder ungesättigten C<sub>1-5</sub>-Alkylrest, der 1- bis 4-fach mit  
 OR<sup>7</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert sein kann und bei dem 1 oder 2  
 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S(O)<sub>n</sub>, NR<sup>8</sup>, =N- oder Carbonyl ersetzt sein können  
 25 und der mit einer Methano-, Ethano- oder Propano-Gruppe überbrückt sein  
 kann,

R<sup>4</sup> bedeutet:

- C<sub>1-4</sub>-Alkyl, substituiert mit NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> oder  
 30 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bilden gemeinsam mit 2 benachbarten Kohlenstoffatomen einen fünf-  
 oder sechsgliedrigen Carbocyclus, der mit NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert sein kann,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff,  
 35 b) Halogen,

- c) OR<sup>7</sup>,
- d) C<sub>1-4</sub>-Alkyl
- e) CF<sub>3</sub>,
- f) OCF<sub>3</sub>,

5

R<sup>7</sup>, R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff,
- b) C<sub>1-6</sub>-Alkyl,
- 10 c) C<sub>6-10</sub>-Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist,

R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff,
- b) C<sub>1-6</sub>-Alkyl,
- 15 c) C<sub>6-10</sub>-Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist,
- d) COR<sup>10</sup>,
- e) CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>,
- f) CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>,
- g) CSNR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>,

20

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>20</sup> bedeuten unabhängig voneinander:

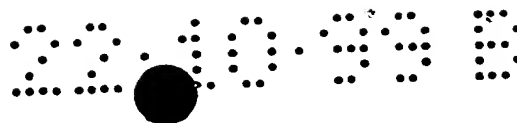
- b) C<sub>1-6</sub>-Alkyl,
- c) C<sub>6-10</sub>-Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist,

25 R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> bedeuten unabhängig voneinander:

- d) Wasserstoff
- e) CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>
- f) C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Nitro, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Carboxyl, Cyano, Carboxamido, C<sub>3-7</sub>- Cycloalkyl, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl
- 30 C<sub>6-10</sub>-Aryl, 5- oder 6-gliedrigen Heteroaryl mit 1 – 4 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen, wobei der Aryl- und der Heteroarylrest mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder Carboxyl substituiert sein können,

35 oder

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 – 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus, der ein weiteres Sauerstoff-, Stickstoff- oder



Schwefelatom enthalten und mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Benzoyl substituiert sein kann oder einen ungesättigten 5-gliedrigen Heterocyclus, der 1 – 3 N-Atome enthalten und substituiert sein kann mit Phenyl, C<sub>1-4</sub> Halogen oder CH<sub>2</sub>-OH,

5 und  
n bedeutet 0, 1 oder 2.

---

2.)

10 Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R<sup>3</sup> einen C<sub>1-5</sub>-Alkylrest bedeutet, der mit einer Methano-, Ethano- oder Propano-Gruppe überbrückt sein kann.

3.)

15 4-Amino-7-(N-tert-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

4-Amino-7-(3-chlorbenzylamino)methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin Dihydrochlorid

20 4-Amino-7-(N-tert-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

4-Amino-7-(3-chlorbenzylamino)ethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin Dihydrochlorid

25 4-Amino-7-(N-tert-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin

4-Amino-7-(3-chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin

30 4.)

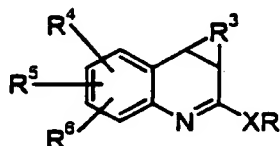
Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1-3 und einen pharmazeutisch üblichen Träger- oder Hilfsstoff.

5.)

35 Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1-3 zur Herstellung eines Arzneimittels.

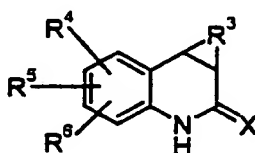
6.)

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II) oder deren Salz



(IIa)

oder



(IIb)

10

worin  $R^3$  bis  $R^6$  die obige Bedeutung haben, R Methyl oder Ethyl bedeutet und  $X = O$  oder S ist, mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen, Hydroxylamin und seinen Derivaten oder Hydrazin und seinen Derivaten umsetzt und gewünschtenfalls anschließend die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

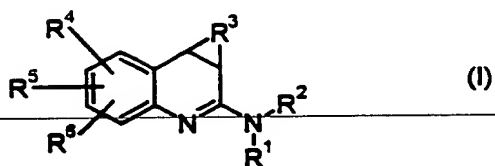
15

22.10.99 8  
-23-

# Zusammenfassung

Es werden Verbindungen der Formel I, deren tautomere und isomere Formen und Salze

5



beschrieben, sowie das Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung in Arzneimitteln.